Edward Thomas Drummond Esq.
1886

MINISTERO DI AGRICOLTURA, INDUSTRIA E COMMERCIO

DIREZIONE GENERALE DELL' AGRICOLTURA

ANNALI DI AGRICOLTURA

1886.

STUDI ULTERIORI SULLA INFEZIONE MALARICA

DEL

Prof. ETTORE MARCHIAFAVA e del Dr. ANGELO CELLI.

Al Sig. E. Drummond
omaggio
gli autori

ROMA
TIPOGRAFIA EREDI BOTTA
1886

105.

ANNALI PUBBLICATI

DALLA

DIREZIONE GENERALE DELL'AGRICOLTURA

NEGLI ANNI 1878-79-80-81-82-83-84-85 E 86.

(Serie seconda).

N° 1. — Lavori della Stazione di entomologia agraria di Firenze nel 1876. — *Prof. A. Targioni-Tozzetti.*

N° 2. — Allevamento equino.

N° 3. — Condizioni della pastorizia in Sicilia.

N° 4. — Enologia.

N° 5. — Di alcuni prodotti agrari e delle industrie agrarie all'Esposizione internazionale di Filadelfia nel 1877.

N° 6. — Tassazione della foresta inalienabile di Vallombrosa in Toscana.

N° 7. — Le rappresentanze agrarie.

N° 8. — Della ricerca ed utilizzazione delle acque di sorgente. — *Ing. G. Chizzolini.*

N° 9. — Lavori della Stazione entomologica di Firenze per gli anni 1877-78. — *Prof. A. Targioni-Tozzetti.*

N° 10. — Relazione sul servizio minerario nel 1877.

N° 11. — Notizie ed indicazioni sulla malattia del pidocchio della vite. — *Prof. A. Targioni-Tozzetti.*

N° 12. — Atti del Consiglio di agricoltura, Sessione 1879.

N° 13. — Esperienze di coltivazione dei tabacchi, eseguite dalle Stazioni agrarie.

N° 14. — Relazioni sulla visita dei cavalli-stalloni offerti in vendita al Governo nel 1878.

N° 15. — La pastorizia in Sardegna.

N° 16. — Relazione sul servizio minerario nel 1878.

N° 17. — Relazione sulle escursioni eseguite nel 1878 dalla Commissione internazionale nei dipartimenti della Francia invasi dalla fillossera.

N° 18. — La pellagra in Italia, 1879.

N° 19. — L'industria del tabacco - Parte prima. — *La produzione.*

N° 20. — L'Esposizione nazionale di caseificio in Portici nel 1877 e l'industria del latte.

N° 21. — Notizie e documenti sulle scuole agrarie e colonie agricole in Italia.

N° 22. — Notizie e documenti sulle istituzioni d'insegnamento agrario all'estero.

N° 23. — Compendio storico dell'agricoltura della Toscana dai suoi principii a tutto l'anno 1860. — *P. Francesco Inghirami.*

N° 24. — Notizie intorno alla produzione del formaggio detto parmigiano. — *Prof. Ferdinando Del Prato.*

N° 25. — Rapporto intorno alla scoperta della fillossera - Atti della Commissione consultiva per la fillossera.

N° 26. — Servizio ippico.

N° 27. — Atti della Commissione consultiva per la fillossera, 1880.

N° 28. — Esperienze sulla diffusione del solfuro di carbonio.

N° 29. — Regolamento dell'Istituto forestale di Vallombrosa.

N° 30. — Atti della Commissione pel bonificamento dell'Agro romano.

N° 31. — Roma ed il Lazio. — *Angelo Alessandrini.*

N° 32. — Atti del Consiglio di agricoltura, Sessione 1880.

N° 33. — Leggi sulla caccia.

N° 34. — Lavori della Stazione entomologica di Firenze 1877-78.

N° 35. — La fillossera in Italia, 1879.

N° 36. — Elenco delle specie di uccelli, che trovansi in Italia stazionarie o di passaggio. — *Prof. E. H. Giglioli.*

N° 37. — Concorso di macchine agrarie a Perugia, 1880.

N° 38. — Concorso agrario regionale di Genova, 1879.

N° 39. — Concorso agrario di Caltanissetta, 1879.

N° 40. — Servizio ippico.

N° 41. — Atti della Commissione consultiva per la fillossera, 1881.

N° 42. — Atti del Consiglio di agricoltura, Sessione 1881.

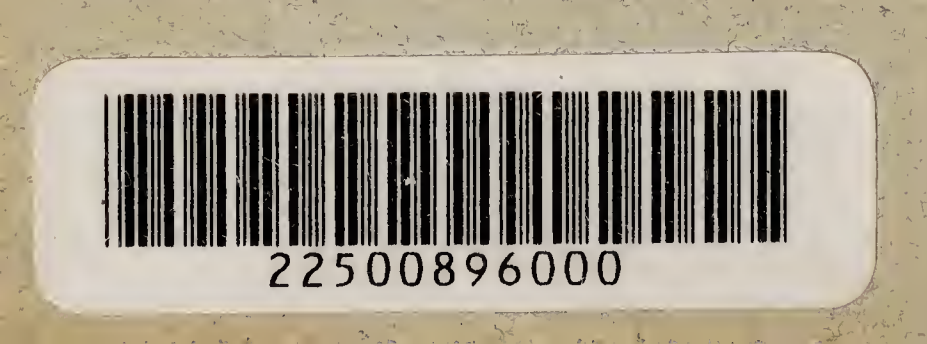
N° 43. — La fillossera in Italia nel 1881.

N° 44. — La pellagra in Italia - Provvedimenti e Statistica - Parte I e II.

N° 45. — Concorso agrario regionale di Caserta, 1879.

N° 46. — Concorso agrario regionale di Cremona, 1880.

N° 47. — Relazione sul servizio minerario nel 1879.



MINISTERO DI AGRICOLTURA, INDUSTRIA E COMMERCIO

DIREZIONE GENERALE DELL' AGRICOLTURA

ANNALI DI AGRICOLTURA

1886.

STUDI ULTERIORI SULLA INFEZIONE MALARICA

DEL

Prof. ETTORE MARCHIAFAVA e del Dr. ANGELO CELLI.

ROMA

TIPOGRAFIA EREDI BOTTA

1886

105.

WELLCOME INSTITUTE
LIBRARY

Coll.	welMOmoc
Coll.	pam
No.	WC 750
	1 8·86
	M 31 9

STUDI ULTERIORI SULLA INFEZIONE MALARICA

del Prof. Ettore Marchiafava e del Dott. Angelo Celli.

Per arrivare a conoscere la causa della malaria la via dove procedere è quella già seguita con tanto successo per altre malattie infettive. Bisogna cioè innanzi tutto ricercare se costantemente, nell'uomo colpito dalla malaria, ed in ispecie nelle parti del corpo umano che più ne vengono danneggiate, vi hanno germi della causa specifica. Trovati i quali, si può con qualche sicurezza procedere a studiarne le condizioni di vita nel mondo esterno; il che per la malaria è di così grande interesse come per nessun'altra malattia, anche perchè può dare la base scientifica d'ogni bonifica razionale.

Intorno alla prima parte di quest'arduo problema noi ci affatichiamo già da qualche tempo. E così nella prima nostra memoria sulla infezione malarica (1), riuscimmo principalmente a mettere in chiaro come nella melanemia, che è una discrasia caratteristica della detta infezione, il pigmento si formi nel sangue circolante e proprio dentro i globuli rossi nell'interno di masse omogenee, le quali si tingono con alcuni colori (turchino di metilene, vesuvina, ecc.); e come, senza che si produca il pigmento o insieme alle masse pigmentate, si trovino dentro gli stessi globuli rossi corpicciuoli micrococchiformi, che ci si rivelarono nei preparati disseccati e colorati e che sospettammo di natura parasitaria. Nella seconda

(1) *Atti della Regia Accademia dei Lincei*, vol. XVIII, 1884.
(2) *Annali di Agricoltura*, N. 96.

publicazione (2) esponemmo come esaminando il sangue nello stato fresco si mostrino spesso dentro i globuli rossi corpicciuoli dotati di vivace movimento ameboide, e che pur si colorano coi medesimi colori di anilina; come nello stesso sangue malarico vi siano, sebbene di rado (4 su 42 casi), le forme pigmentate fornite di flagelli, quali furono descritte da Laveran; come i corpi pigmentati si scindano talora in corpicciuoli, e come la infezione malarica sia trasmissibile all'uomo per mezzo del sangue; il che fu provato non solo dall'andamento tipico della febbre, e dall'azione specifica della chinina, ma eziandio dalla presenza entro i globuli rossi dei corpicciuoli ricordati, e del pigmento nero entro i globuli bianchi.

Nella stagione malarica testè decorsa abbiamo proseguito i nostri studi così in Roma come nelle Paludi Pontine. Il materiale di studio fu assai copioso, poichè da cinque anni non era stata l'endemia tanto grave quanto nell'anno che corre. Le osservazioni, che numerose abbiamo potuto fare, crediamo ci autorizzino a mettere in miglior luce i fatti già osservati, a venire a qualche conclusione che rischiari la natura della infezione malarica, e a prendere in esame i risultati, ai quali sono giunti altri autori, che si occuparono dello stesso argomento.

Il fatto più costante, che occorra di osservare nel sangue dei malarici, è la presenza entro i globuli rossi di quei corpicciuoli dotati di movimento ameboide, dei quali abbiamo già parlato nella seconda comunicazione, senza però farne risaltare tutta la importanza; considerando la quale, ci si perdonerà se torneremo a descriverli più accuratamente che non fu già fatto. Sono essi costituiti da piccole masse di protoplasma omogeneo (jaloplasma) di varia grandezza da 1/10 ad un 1/3 e forse più di un globulo rosso, ed hanno movimenti ameboidi vivacissimi, pei quali cangiano ad ogni istante di forma ed offrono gli aspetti i più singolari. Si vede cioè il corpicciulo mandare prolungamenti sottili e splendenti, talora ramificati, i quali oscillano e poi si ritraggono per esserne emessi dei nuovi dagli stessi o da altri punti; ovvero si vede il corpicciuolo deformarsi in maniere così svariate, che non si potrebbero tutte certamente descrivere. Quando il corpicciuolo cessa di muoversi allora

prende forma circolare, e nella sua parte centrale lascia vedere come una chiazza oscura, la quale si fa sempre più distinta, nel mentre che si rimpiccolisce e da ultimo prende il colore del protoplasma del globulo rosso, che lo contiene e che mostra perciò come un anello chiaro e splendente. Questa forma che nella seconda memoria dicemmo impropriamente *anulare*, indica lo stato d'immobilità dei corpiccioli descritti, e deriva da ciò che questi nella parte loro centrale si assottigliano e lasciano trasparire il protoplasma del globulo rosso, mentre intanto la parte periferica diviene più spessa e splendente; hanno quindi la conformazione di una lente biconcava, della quale cosa è agevole persuadersi, quando si veggano muovere in totalità dentro il globulo rosso e girare sopra se stessi, così che possono essere veduti di lato. Questi corpicciuoli, acquistata una tal forma, prima di conservarla definitivamente fanno per vario tempo movimenti di espansione e di contrazione, diventano cioè uniformi e più grandi e poi tornano a rimpiccolire e assottigliarsi nella parte centrale. Non è raro però che mostrino di nuovo manifesti movimenti ameboidi, sebbene più lenti di prima. Un cosiffatto ritorno dei movimenti ameboidi si fa più d'ordinario quando il preparato di sangue venga messo sopra un tavolino di metallo riscaldato con una corrente continua di acqua mantenuta alla temperatura di 40°-43°. E così fissato sotto il microscopio un corpicciuolo che abbia cessato di muoversi, od uno nel quale il movimento si sia rallentato, aperto il passaggio alla corrente dell'acqua, non appena il termometro del tavolino segna 39°-40°, si vede il primo espandersi e riprendere a muoversi, il secondo riacquistare la primitiva vivacita dei suoi movimenti. I corpicciuoli durano a muoversi alla temperatura ordinaria (agosto, settembre, ottobre, novembre) un tempo vario; noi ne abbiamo, anche per 5 ore, seguito il movimento, che spesso però dura meno, cioè 20, 30, 40 minuti. La vivacità dei movimenti è anch'essa varia: talvolta è notevolissima, e a darne una qualche idea si sono designati nella tavola annessa a questo lavoro dalla figura 1ª alla 23ª i cambiamenti di forma che un corpicciuolo ha mostrato nel breve spazio di circa venti minuti.

Il sangue fu preso da un malarico il giorno 3 ottobre, due ore avanti l'accesso febbrile; un corpicciuolo fissato a mezzodì, 20 minuti appresso, finiti i cangiamenti di forma disegnati, prese figura anulare, ma proseguì per qualche tempo ancora a mostrare movi-

menti di espansione e contrazione, passando cioè dall'aspetto della figura 22ª in quello della figura 21ª.

Abbiamo già detto che questi corpicciuoli stanno dentro il protoplasma dei globuli rossi; nè ciò potrà mettersi in dubbio, quando si rifletta che i loro prolungamenti non sorpassano mai il contorno del globulo rosso, che essi vedonsi nuotare liberamente nel protoplasma cellulare, farsi cioè meno apparenti e come sommergersi, e poi tornare di nuovo a farsi manifesti, mostrandosi prima uno o più prolungamenti e poi tutto il corpicciuolo, e che infine le forme immobili (anulari) si vedono rovesciarsi sopra loro stesse. Dobbiamo però far notare che talora i corpicciuoli sporgono dai globuli rossi come fossero in via di uscirne o di entrarvi; ma in questo caso si presentano rotondeggianti ed immobili (vedi figura 28ª).

Nei preparati disseccati e trattati con la soluzione alcoolica satura di turchino di metilene i corpicciuoli si colorano distintamente, e appariscono o rotondeggianti ed uniformemente colorati, o, più spesso, come anelli turchini talora a decorso tortuoso con punti più intensamente colorati, nel mezzo dei quali anelli si vede o la sostanza del globulo rosso, od uno spazio chiaro nettamente circoscritto. Spesso si mostrano entro i globuli rossi forme colorate di aspetto svariatissimo, le quali non sono altro che i corpicciuoli fissati in una fase del loro movimento. E così vedonsi entro i globuli rossi anche forme di aspetto bacillare intensamente colorate, le quali rappresentano i corpicciuoli immobili veduti di lato.

Sui preparati disseccati di sangue abbiamo fatto agire, oltre al turchino di metilene e alla vesuvina, parecchie altre sostanze coloranti. Si è visto così che i corpicciuoli non si colorano con l'ematossilina, tropeolina, alizarina, nigrosina nè col rosso di Magdala; si colorano più debolmente che il resto del globulo rosso con l'eosina, safranina, col giallo di Mârzio e verde di metile, e si colorano intensamente colla fucsina, col violetto di metile e di genziana.

Dopo alcuni tentativi di doppia colorazione si riuscì ad ottenerne colorando prima il preparato disseccato con una soluzione alcoolica di safranina, e poi con una soluzione egualmente alcoolica di turchino di metilene. Con questo processo il globulo rosso prende una tinta rosea e i corpicciuoli prendono una tinta turchina.

Ma se è facile riconoscere nelle preparazioni colorate i corpicciuoli che ora abbiamo descritto non è egualmente facile di rintrac-

ciarli nel sangue esaminato a fresco. A cagione di questa difficoltà essi ci sfuggirono nel corso dei nostri primi studi sul sangue dei malarici, quando avendo di mira le forme pigmentate, numerosi erano i reperti negativi, e solo in questi ultimi tempi ne abbiamo riconosciuto tutta la importanza. Per vederli è necessario che lo strato di sangue sia sottilissimo, che i globuli siano non raggrinzati e ben distinti l'uno dall'altro e che l'esame sia fatto con forte ingrandimento (microscopio di Zeiss oc. 3 ob. F., $^1/_{12}$). Per tal modo ci siamo persuasi che questi corpicciuoli non sono mancati mai in 120 casi d'infezione recente, nei quali fu esaminato il sangue nella passata stagione malarica.

Il numero di questi corpicciuoli è vario però secondo i casi, così che mentre sono talora numerosi in ogni campo del preparato, tal altra è necessario un lungo esame per trovarne uno solo. Ed o si trovano isolati, vale a dire costituiscono essi soli il reperto del sangue malarico, oppure si trovano insieme ai corpi pigmentati egualmente contenuti dentro i globuli rossi o liberi nel plasma, e insieme a globuli bianchi pigmentati (melanemia). I corpi pigmentati però sono assai spesso (almeno nella infezione malarica recente) in numero minore dei corpicciuoli descritti, o mancano affatto, come già si è detto più sopra, e perciò per la diagnosi della infezione malarica si devono tenere di mira principalmente quei corpicciuoli, tanto più che non furono da noi riscontrati finora in altra malattia.

Da quanto si è detto risulta evidente che i corpicciuoli descritti non possono confondersi con quel che di accidentale o di patologico fu notato sinora nei globuli rossi.

Qui si tratta di corpicciuoli che sono liberi nel protoplasma dei globuli rossi, e dai quali, come si vedrà meglio in seguito, possono uscire, che si compongono di una particella di protoplasma omogeneo, senza particolare struttura, che sono dotati di un vivacissimo movimento ameboide, e che si colorano in modo completamente distinto dal globulo rosso.

E considerando questa costituzione, queste manifestazioni di vita, il nesso intimo che passa fra gli effetti loro e la patologia della infezione malarica (oligoemia, melanemia, ecc.), e infine la loro presenza esclusiva e costante nel sangue malarico, che indubbiamente ha il potere di trasmettere la infezione, ci sembra non

irragionevole considerarli come organismi parasitari e chiamarli *Plasmodi* o *Emoplasmodi malarici* (1).

Si è detto che questi organismi semplicissimi non hanno manifesta struttura; dobbiamo però aggiungere che in certe fasi dei loro movimenti e quando sono immobili presentano una parte periferica più spessa e assai splendente, una interna meno splendente e che talora sembra come finamente granulosa. La parte splendente è quella che dà luogo alla emissione dei prolungamenti (pseudopodi) che difatti appariscono sempre molto splendenti, e si colorano più intensamente, mentre la parte centrale o è così sottile da lasciar vedere il protoplasma del globulo rosso o apparisce come un nucleo chiaro o leggermente colorato, e ben circoscritto.

Dalla serie dei casi che osservammo in quest'anno ne riferiamo brevemente alcuni di quelli nei quali si ritrovarono nel sangue soltanto o quasi i plasmodi descritti.

« 1° A. M. di Sezze, fanciulla di anni 4. Febbri da tre giorni « a tipo quotidiano: 6 agosto, ore 3 pomeridiane, freddo intenso, « quindi calore elevato (40°, 8) e sopore. Nel sangue numerosi « globuli rossi contenenti plasmodi dotati di vivacissimi movimenti « ameboidi; nessuna forma pigmentata. Iniezione ipodermica di « bisolfato di chinina. 7 agosto: la fanciulla è sollevata e senza « febbre (temp. 36°, 9). Nel sangue scarsissimi globuli rossi con « plasmodi immobili ».

« 2° G. M., di anni 24, carrettiere, robustissimo, fu portato all'o- « spedale di Santo Spirito nel coma la sera del 26 agosto. Le per- « sone che lo accompagnarono dissero che egli soffriva di febbri « dal giorno 22 e che la mattina del 26 fu preso dalla febbre con « intenso brivido e poi cadde nel sopore. L'infermo è in profondo « coma, con temp. di 40°,2 e tumore splenico (perniciosa coma- « tosa). Nel sangue si trovarono numerosi globuli rossi contenenti « plasmodi, alcuni dei quali dotati di vivace movimento ameboide;

(1) Il prof. Todaro propone di chiamarli *plasmopodi malarici*, col qual nome si esprimerebbe la loro natura plasmatica e la facoltà che hanno di mandare prolungamenti.

« non si veggono corpi pigmentati. Iniezione ipodermica di bisolfato « di chinina. La notte sudore profuso. La mattina del 27 il ma- « lato è apirettico e ha ricuperato le facoltà intellettuali. Nel sangue « scarsissimi globuli rossi con plasmodi immobili: alcuni globuli « bianchi pigmentati. Non ritorna più alcun accesso febbrile, e il « malato, dopo qualche giorno, esce guarito dall'ospedale. »

« 3° F. M., carrettiere, di anni 18, proveniente da Porta Mag- « giore, entrò nell'ospedale la mattina del giorno 8 settembre. Egli « disse di soffrire di febbri dal giorno 6 dello stesso mese. Il malato « è abbattuto, pallido, ha una temp. di 39°,5, risponde a stento e « accusa gravissimo dolore di capo. Nel sangue si trovano nume- « rosi globuli rossi con plasmodi, molti dei quali dotati di vivacis- « simo movimento. La sera del giorno 8, temp. 40°,7: Nel sangue « si ha lo stesso reperto; si vedono inoltre vari corpi pigmentati « dentro i globuli rossi. Solfato di chinina gr. 2. La mattina del 9 « settembre temp. 36°,8; il malato è sollevato e non ha più dolore di « capo. Nel sangue scarsissimi globuli rossi con plasmodi immo- « bili. »

« 4° S. B., di anni 22, muratore, soffre di febbri a tipo quoti- « diano da 12 giorni; l'accesso viene dalle ore 4 alle 5 pomeridiane. « La mattina del 15 settembre (era venuto all'ospedale la sera in- « nanzi) si trovò in abbondante sudore dell'accesso avuto la notte. « Nel sangue molti globuli rossi con plasmodi che si muovono vi- « vacemente; nessuna forma pigmentata. Alle ore 4 pomeridiane « del medesimo giorno temp. 35°,8. Nel sangue lo stesso reperto. « Solfato di chinina gr. 2. La mattina del 16 settembre il malato è « in abbondante sudore dell'accesso venuto la sera innanzi alle ore 8. « Nel sangue non si riesce a vedere plasmodi. La febbre non « tornò più. »

« 5° C. T., di anni 20, campagnuolo, proveniente da Porta An- « gelica, ha febbre quotidiana da 4 giorni. 16 settembre, ore 4 pome- « ridiane, temp. 39°,8; nel sangue numerosi globuli rossi con pla- « smodi semoventisi; scarsi globuli bianchi pigmentati. 17 settem- « bre, mattina, temp. 37°,2: nel sangue lo stesso reperto. 17 set- « tembre, sera, temp. 40°,1. Nel sangue maggior numero di globuli

« rossi contenenti plasmodi. Solfato di chinina gr. 2,50 da pren-
« dersi al declinare dell'accesso. 18 settembre, mattina, temp. 36°,6.
« Nel sangue qualche raro globulo rosso con plasmode immobile. »

« 6° S. G., campagnuolo, di anni 18, proveniente da Porta
« Maggiore, è venuto già varie volte all'ospedale nell'ultima estate.
« Ora vi entrò il 18 settembre ad un'ora pomeridiana con brivido
« intenso. 18 settembre, ore 4 pomeridiane: il malato è nel coma,
« ha colore terreo, respiro stertoroso, temp. 40°,8 (perniciosa co-
« matosa). Nel sangue si ritrova un buon numero di globuli rossi
« contenenti plasmodi, che si muovono vivacemente: nessuna forma
« pigmentata. Iniezione ipodermica di bisolfato di chinina. 19 settem-
« bre mattina: il malato è in profuso sudore, ed è ancora in uno stato
« di stupore. Nel sangue scarsi globuli rossi con plasmodi mobili.
« Solfato di chinina gr. 1,50. 19 settembre, sera, temp. 36°,6. Il
« malato è sollevato e l'intelligenza è perfetta. Nel sangue scarsi
« globuli rossi con plasmodi che si muovono lentamente o sono im-
« mobili. 20 settembre, mattina, temp. 36°,9. Nel sangue non si
« riesce a trovare globuli rossi con plasmodi. Si trovano invece
« scarsi globuli bianchi pigmentati. Il malato esce perfettamente
« ristabilito dopo tre giorni. »

« 7° C. G., di anni 23, muratore, proveniente da Porta Mag-
« giore, ha, da tre giorni, accessi febbrili che sono venuti sul mez-
« zodì. Entrò all'ospedale il giorno 25 settembre, alle ore 8 antime-
« ridiane. Ore 10 antimeridiane temp. 37°,2: nel sangue si trovano
« numerosi globuli rossi con plasmodi dotati di vivacissimi movi-
« menti ameboidi; nessuna forma pigmentata. Sul mezzodì, brivido
« intenso. Ore 3 pomeridiane temp. 40°,2; nel sangue si trovano
« scarsi globuli rossi con plasmodi pressochè tutti immobili. Sol-
« fato di chinina gr. 1,50. 26 settembre, mattina, temp. 36°,7; nel
« sangue non più globuli rossi con plasmodi, nè si vedono forme
« pigmentate. Il malato uscì dopo tre giorni senza che si ripetessero
« altri accessi febbrili. »

« 8° F. G., di anni 17, fornaciaro, proveniente da Porta Ange-
« lica, ha sofferto altre volte febbri malariche. L'ultima recidiva è
« cominciata il giorno 28 settembre. Il giorno 30 venne all'ospe-

« dale. 30 settembre, ore 2 pomeridiane, temp. 39°.8; nel sangue
« numerosi globuli rossi con plasmodi che si muovono vivacemente;
« non si trovano forme pigmentate. 1° ottobre, ore 9 antimeridiane,
« seguita la febbre; temp. 39°,8; l'ammalato vomitò il solfato di chi-
« nino prescrittogli la sera innanzi, è abbattuto ed ha colore terreo;
« tumore splenico dolente. Nel sangue numerosissimi globuli rossi
« contenenti plasmodi semoventisi. Iniezione ipodermica di bisol-
« fato di chinina. Ore 4 pomeridiane: continua la febbre; il malato
« è abbattuto e stupido; nel sangue minor numero di globuli rossi
« con plasmodi, la maggior parte dei quali immobili, taluni come in
« via di uscire dai globuli rossi. 2 ottobre, ore 9 antimeridiane,
« temp. 36°,3; l'ammalato è tranquillo e sollevato; nel sangue
« scarsissimi globuli rossi con plasmodi immobili. Nessuna forma
« pigmentata. Ore 4 pomeridiane: seguita l'apiressia; in un prepa-
« rato di sangue si riesce a vedere un solo globulo rosso con plas-
« mode immobile. 3 ottobre, mattina: seguita l'apiressia; l'infermo
« è notevolmente migliorato; il sangue è normale. »

Da questi casi, ai quali per amore di brevità non ne aggiungiamo altri, risulta adunque che nella infezione malarica anche gravissima (febbri perniciose), nel sangue si trovano spesso soltanto i plasmodi entro i globuli rossi; che questi plasmodi diminuiscono e si dileguano in brevissimo tempo, così che mentre avanti o durante l'accesso se ne trovano in gran numero, passato l'accesso e somministrata la chinina, sono scarsissimi, immobili, o mancano affatto. E che questi plasmodi costituiscano talvolta da soli l'unico reperto patologico del sangue dei malarici, lo dimostrano i casi di febbre perniciosa terminati colla morte, nei quali i vasi capillari degli organi, p. es. quelli del cervello, sono ripieni di globuli rossi contenenti i plasmodi, che hanno l'aspetto di corpicciuoli rotondeggianti. Di questo fatto abbiamo già parlato nella prima nostra memoria, e ne abbiamo dato le figure; non crediamo però inutile riferire anche il seguente caso occorso in quest'anno:

« A. S. carrettiere, di anni 35, proveniente da porta San Paolo,
« fu portato all'ospedale di Santo Spirito da una guardia di città
« il 26 agosto 1885, a mezzodì, con febbre altissima e nel coma.
« Fu fatta una iniezione ipodermica di bisolfato di chinina, ma alle

« 6 pomeridiane avvenne la morte. L'esame microscopico del san-
« gue fatto durante la vita dimostrò: numerosissimi globuli rossi
« con plasmodi alcuni immobili, altri semoventisi vivacemente,
« scarsi corpi semilunari pigmentati, numerosi globuli bianchi,
« alcuni dei quali pigmentati scarsi globuli rossi nucleati, qualche
« cellula endeteliale.

« Autopsia, 27 agosto, mattina. Cute pallido-terrea. Edema
« sotto aracnoideo. Sostanza grigia iperemica. Talune emorragie
« puntiformi nella sostanza bianca. Cuore normale; poco sangue
« disciolto nelle sue cavità. Polmoni poco congestionati; il destro
« completamente aderente alla parete toracica. Organi del collo
« normali. Milza tumefatta; parenchima di color rosso oscuro, mol-
« lissimo, fluente. Reni colla sostanza corticale pallida, la midollare
« rossa: emorragie nella pelvi e nei calici. Stomaco ripieno di cibi
« indigeriti (erbe, frutta, ecc.) colla muccosa tumefatta, rossa, co-
« perta di secreto catarrale facilmente distaccabile. Intestini nor-
« mali. Fegato di colore grigio-rossastro oscuro: cistifellea piena di
« bile oscura, fluente. Midollo delle coste e dello sterno di color
« rosso oscuro.

« L'esame microscopico del sangue del cuore e delle vene so-
« praepatiche dimostrò nei globuli rossi plasmodi immobili, sferici,
« come granulosi, alcuni fuoriuscenti dai globuli rossi stessi; e nei
« preparati disseccati e colorati col turchino di metilene un nu-
« mero grandissimo di globuli rossi con corpicciuoli rotondi, come
« finamente granulosi, intensamente colorati in turchino.

« Le sezioni dei vari organi e specialmente del cervello colo-
« rate colla vesuvina mostravano i capillari distesi dai globuli rossi
« contenenti quegli stessi corpicciuoli colorati, alcuni aventi un
« punto più intensamente colorato. »

In questo caso si ha un esempio di febbre perniciosa comatosa terminata colla morte e nella quale si ritrovarono prevalentemente plasmodi numerosi, e frattanto scarsissima era stata la formazione del pigmento, cosicchè mentre i capillari del cervello erano dilatati e pieni di globuli rossi con plasmodi, mancava, per l'assenza del pigmento, la colorazione ardesiaca della sostanza grigia, la quale ha luogo nella perniciosa accompagnata da melanemia. Inoltre si è veduto come dopo la morte i plasmodi perdono i movimenti ameboidi,

si fanno rotondeggianti, si rimpiccoliscono, si mostrano finamente granulosi e tendono a fuoriuscire dai globuli rossi. Il che va d'accordo con un fatto sperimentale, di cui avremo a parlare in seguito.

Riprendendo ora a dire delle proprietà biologiche di questi plasmodi, noi abbiamo ripetutamente veduto che l'acqua distillata sola o anche unita a cloruro di sodio (gr. 0,50 — 0,75 °/₀), come pure uno dei liquidi di Pacini (bicloruro di mercurio gr. 1, cloruro di sodio gr. 4, acqua distillata gr. 200) ne arrestano subito i movimenti. Lo stesso arresto immediato dei movimenti coll'acqua distillata fu da noi constatato e descritto nella seconda memoria, anche pei filamenti mobili descritti da Laveran. Non ci fu quindi possibile di sperimentare l'azione delle soluzioni di chinina sopra i movimenti dei plasmodi; e piuttosto a rischiarare l'azione specifica di questa sostanza vi è il fatto che in seguito alla sua somministrazione i plasmodi, come abbiamo veduto, diventano immobili; il che sta in diretto rapporto coll'azione paralizzatrice della chinina negli organismi protoplasmatici e unicellulari dimostrata dal Binz.

Questi medesimi plasmodi si ritrovano anche nel sangue degli individui nei quali fu sperimentalmente riprodotta non dubbia infezione malarica mediante le iniezioni intravenose di sangue d'infermi per malaria. Già nell'antecedente memoria si disse come nel sangue di questi individui inoculati, oltre ai globuli bianchi pigmentati, non rinvenimmo altro che i nostri plasmodi dentro globuli rossi due volte senza pigmento, una volta anche pigmentati (1). E a confermare viemmeglio il nostro asserto non sarà inopportuno di riferire brevemente un altro esempio, ottenuto anche in quest'anno, di riproduzione di febbre malarica.

« Bracciaroli Pietro, di anni 43, di Trevi (Umbria), è affetto « da *paralisis agitans:* non ebbe mai febbre malarica: è ricoverato

(1) Grande fu quindi la nostra meraviglia nel leggere come in una seduta della *Société medicale des hopitaux de Paris* il Laveran abbia potuto asserire (*Journal d'Hygiene*, n. 468, 1885) che noi avevamo constatato la presenza dei suoi filamenti nel sangue degli inoculati. Che se nelle nostre esperienze sulla trasmissibilità della infezione malarica, talvolta nel sangue iniettato v'erano anche corpi pigmentati con filamenti mobili, nè in questo nè in altro sangue che venne iniettato mancarono una sol volta i plasmodi, anzi appunto per vedere se questi o i filamenti di Laveran si riproducevano negli individui inoculati scegliemmo per iniettare anche sangui dove fossero le une e le altre forme, e il risultato fu, come è noto, contrario alle previsioni di Laveran.

« nell'ospedale da parecchi mesi, dove non ebbe mai febbre di sorta.
« La temperatura ascellare misuratagli fin dal 23 agosto due volte
« al giorno, ha oscillato fra 36°,8 — 37°,4. 15 settembre, ore 4 3/4
« pom., iniezione intravenosa di centigr. 60 di sangue estratto da
« una vena cubitale di un infermo di quotidiana nella apiressia suc-
« cessiva (35°,8) a una forte febbre terminata nelle prime ore del
« mattino. Questo infermo ebbe il solito accesso dalle 8 pom. alla
« mattina seguente. A sua volta l'infermo inoculato, nella stessa
« sera del 15, alle 9 1/2 p., mostrò una elevazione di temperatura
« di 38°,8; e poi nel

« giorno	16	— 37°,2	la mattina	— 37°,7	la sera
»	17	— 37°,3	id.	— 38°,3	id.
»	18	— 37°,6	id.	— 39°,5	id.
»	19	— 37°,2	id.	— 39°,2	id.

« quindi nei giorni 20, 21, 22, 23, 24 una vera febbre succontinua,
« con grave malessere, disturbi gastrici (vomito, ecc.), special-
« mente nelle esacerbazioni, e sudori profusi nelle defervescenze.
« Fin dal giorno 21 si cominciò la somministrazione di chinino, il
« quale però, quantunque misto ad oppio, pur essendo in gran parte
« rigettato, nel giorno 22 mattina fu praticata una iniezione sotto-
« cutanea di chinino; dopo la quale la temperatura, pur seguitando
« l'andamento succontinuo, si abbassò da un massimo di 39°,5 a
« un massimo di 38°,4; il malessere e i disturbi gastrici diminui-
« rono, e in seguito la ripetuta somministrazione di chinino e oppio
« portarono la guarigione durata fino ad oggi. »

Questo esempio conferma che, come sospettammo già nella seconda memoria, la durata del periodo d'incubazione generalmente è breve, e che il sangue malarico ha potere infettante nell'apiressia precedente l'accesso febbrile (1).

Di più coll'andamento della febbre precedette d'accordo il seguente risultato dell'esame del sangue:

(1) Se durante o poco dopo la febbre questo potere infettante scemi o si perda come farebbero credere parecchie inoculazioni già nell'anno passato riuscite negative negli stessi infermi, che ammalarono poi di febbre dopo una iniezione di sangue preso nell'apiressia, deve essere ancora meglio dimostrato, essendoci in quest'anno mancata l'opportunità di farlo.

19 settembre, mattina: in un preparato di sangue quattro globuli rossi con plasmodi, due dei quali dotati di vivace movimento ameboide; nessuna forma pigmentata.

20 settembre, mattina: discreto numero di globuli rossi con plasmodi sémoventisi.

20 settembre, sera: maggior numero di globuli rossi con plasmodi che si muovono vivacemente; nessuna forma pigmentata.

21 settembre, sera, come sopra.

22 settembre, mattina, come sopra.

22 settembre, sera: minor numero di plasmodi, la maggior parte immobili.

23 settembre, sera: in un preparato un solo plasmode immobile. E poi più nulla.

In questo nuovo caso di riproduzione di febbre malarica non si trovarono adunque in tutto il decorso della osservazione giammai corpi pigmentati, ma soltanto plasmodi i quali gradatamente aumentarono nel sangue dell'individuo inoculato col crescere della febbre, e rapidamente diminuirono e poi scomparvero dopo l'uso della chinina, e col terminare della malattia.

Ora prima di andare innanzi crediamo opportuno di fermarci un istante ad esaminare se i plasmodi da noi descritti lo fossero già stati da altri e specialmente Laveran e Richard.

Laveran (1) dopo aver parlato delle varie forme dei corpi pigmentati con o senza filamenti mobili, alle quali egli e Richard danno tutta l'importanza, dice: « *On trouve souvent dans les préparations du sang des paludiques des hematies qui présentent des petites taches claires et qu'on pourvait designer sous le nom d'hematies piquées. Il est probable que ces taches claires sont produites par des corps spheriques a l'état naissant, pour ainsi dire, qui ne contiennent pas encore du pigment.* » Richard (2) il quale, in opposizione a Laveran, ritenne dapprima che i corpi

(1) Od. cit. pag. 167.
(2) *Comp. Rend. Acad. de sc.* Paris 1882, XCIV, p. 496.

pigmentati si svolgessero dentro i globuli rossi, e poi convenne col primo (1) che essi sono semplicemente aderenti agli stessi globuli, notò che nel loro esordio appariscono come *escavazioni chiare perfettamente rotonde*. È chiaro adunque che nessuno de' citati autori ha descritti i plasmodi da noi veduti, i quali sono ben altro che semplici *chiazze chiare, o escavazioni perfettamente rotonde* entro i globuli rossi. Forse essi hanno veduto i plasmodi in una fase di riposo, nel quale però, come fu detto, prendono generalmente l'aspetto di anelli chiari, dei quali neppure i citati autori fanno parola. E così non v'è alcuna prova che li abbiano ben distinti dai vacuoli che si formano accidentalmente nei globuli rossi.

I globuli rossi che contengono i plasmodi si presentano d'apparenza normale e conservano la loro elasticità. Ma si danno casi nei quali sono rimpiccoliti, raggrinzati, di colore giallo oscuro, talora non raggrinzati, ma rimpiccoliti e con contorno marcato e oscuro, nè questo reperto può credersi accidentale, principalmente perchè nei preparati ben riusciti si vedono a questo modo alterati soltanto i globuli rossi contenenti plasmodi.

Senonchè assai spesso i plasmodi non rimangono nello stato descritto, ma acquistano ancora granuli di pigmento rossastro o nero. E divenuti pigmentati seguitano a mostrare frequentemente gli stessi movimenti ameboidi, donde le loro forme più svariate, alcune delle quali descrivemmo e figurammo nelle precedenti memorie. Quando i plasmodi pigmentati cessano di muoversi prendono forma rotonda, e appaiono quali furono descritti da Laveran che li giudicò sovrapposti ai globuli rossi, mentre è proprio dentro di questi che essi si svolgono gradatamente. È vero però che i plasmodi pigmentati possono uscire dai globuli rossi e farsi liberi; o divengono liberi quando il globulo rosso entro il quale essi si svilupparono e crebbero fu da loro completamente distrutto.

Il pigmento è in forma di granuli o di bastoncelli aghiformi, i quali sono irregolarmente disseminati nell'elemento protoplasmatico ed offrono spesso un vivo movimento oscillatorio. Laveran

(1) Laveran, op. cit., pag. 168.

nelle prime publicazioni scrisse che il pigmento fosse parte integrante del parasita, e non procedente dall'emoglobina, cosicchè nelle acque potabili da lui ritenute come il veicolo più frequente che l'aria (1) dei germi della malaria ricercava i corpi pigmentati, e in mancanza di questi si accontentò di alcuni filamenti mobili. Noi invece d'accordo con molti altri osservatori (Kelsch, ecc.) nella prima comunicazione dicemmo che il pigmento precedeva dalla sostanza colorante dei globuli rossi sotto l'influenza dei corpicciuoli da noi sospettati di natura parasitaria. Ma poi nel suo ultimo lavoro, posteriore al nostro, Laveran (2) scrisse essere verosimile che il pigmento proceda dalla distruzione delle emazie. Or bene, durante lo studio di questo anno abbiamo osservato che dentro i plasmodi talvolta si trovano granuli che hanno il colore della emoglobina (vedi fig. 29), e che si vedono poco a poco trasformarsi in granuli neri; così che non vi può essere dubbio che i plasmodi includano l'emoglobina del globulo rosso ospite, spezzata in granuli, e la convertano in melanina.

I plasmodi pigmentati si possono egualmente colorire e conservare nel balsamo, come fu dimostrato nella prima memoria. E allora si presentano di un colore uniforme o con degli spazi chiari, che sembrano vacuoli, mentre il pigmento si trova sparso nella massa del plasmode, o raccolto alla periferia o nell'interno di quei vacuoli. Quando dentro ai globuli rossi si ritrovano uno o più plasmodi pigmentati è frequente vedervi ancora un numero vario di corpicciuoli rotondi, colorati intensamente, che hanno l'aspetto di grossi micrococchi, e che furono già da noi descritti nella prima memoria. Questi corpicciuoli non si vedono distintamente che nei preparati colorati; se essi rappresentino o no il primo stadio di sviluppo dei plasmodi è ancora da studiarsi.

(1) Uno di noi (Celli) in un lavoro d'imminente pubblicazione ha dimostrato come l'acqua potabile abbia tutt'altro che questa importanza attribuitale dal Laveran e da altri. Infatti mentre le prove addotte, compresa quella dell'Argo, non reggono alla critica, invece numerose osservazioni endemiologiche dimostrano che in luoghi di aria pessima, gente che beva sempre buonissima acqua sorgiva ammala indifferentemente di malaria, e d'altra parte grande quantità di acqua delle paludi pontine e di acquitrini attorno a Roma bevute per più giorni da sei persone di ogni età e condizioni e dimoranti in luogo salubre non hanno riprodotto alcun segno d'infezione malarica.

(2) Op. cit. pag. 205.

Abbiamo già detto, ed ora lo confermiamo, che ben raramente accade di vedere corpi pigmentati a cui aderiscano filamenti mobili, come furono descritti da Laveran e Richard. Nell'anno decorso avemmo l'opportunità di vederli in 4 su 42 casi; ma in quest'anno in 120 casi, fra i quali 10 di febbre perniciosa, non ci fu mai dato di osservarli: nè mai li riscontrammo in alcuno dei casi di febbre perniciosa accuratamente studiati negli anni 1883 e 1884, la più parte descritti nelle nostre precedenti memorie. In quei casi, nei quali trovammo i corpi pigmentati con filamenti mobili, notammo anche corpi pigmentati *semoventisi per l'ondulazione vivissima del loro contorno*. Noi non torneremo a descrivere queste forme singolari, avendone forse anche troppo lungamente parlato nella seconda nostra memoria; ma ci fermeremo soltanto a considerare se giusta la interpretazione che ne ha dato il Laveran. Questi ritiene che tutti i corpi pigmentati, dei quali egli descrive due forme, cioè la semilunare e la sferica, *siano cisti nelle quali si sviluppano i filamenti mobili che sono i veri parasiti della malaria*. Invece dai loro caratteri si rivelano questi corpi pigmentati della stessa costituzione dei plasmodi, sono cioè corpi protoplasmatici, che hanno di più le granulazioni pigmentarie. Difatti, come già si disse, presentano alla *temperatura ordinaria* i più distinti e vivaci movimenti ameboidi, al paro dei plasmodi senza pigmento e assumono perciò le forme più svariate: nè si osserva in loro alcun doppio contorno, come sostiene Laveran, e, quando lo si osserva, viene simulato dal contorno del globulo rosso entro il quale ebbe sviluppo il plasmode: a questo si aggiunga che nei preparati sottoposti alla colorazione i plasmodi pigmentati si vedono od uniformemente colorati o contenenti degli spazi chiari come vacuoli; che inoltre i corpi pigmentati si scindono in corpicciuoli, mentre il pigmento si raccoglie nella parte centrale; e che infine lasciando sotto il microscopio un corpo pigmentato dentro un globulo rosso ancora colorato lo si trova talora, dopo qualche tempo, scisso in corpicciuoli, e il globulo rosso scolorato rimane appena visibile pel contorno sottile; il che si può anche direttamente seguire sotto il microscopio. Questi fatti sono di tale natura da opporsi all'idea che i corpi pigmentati rappresentino tante cisti. Di più i filamenti mobili sono connessi colla massa protoplasmatica costituente il corpo, da cui talvolta penetrano nel loro interno granuli pigmentari, la quale cosa non potrebbe essere com-

presa, quando i filamenti si ritenessero come fuoriuscenti da una ciste. Laveran, come unico argomento per considerare i filamenti mobili per veri parasiti della malaria, adduce il fatto che essi si distaccano e diventano liberi nel plasma: ma se ciò accade di frequente, non è vero che accada sempre, e allora si vedono i filamenti cessare poco a poco di muoversi e rimanere immobilmente attaccati al corpo pigmentato. Laveran sostiene infine come il movimento oscillatorio che spesso si osserva nei granuli pigmentari, contenuti entro i plasmodi, sia comunicato dai filamenti mobili: ma è da osservare che questo movimento oscillatorio dei granuli pigmentari è del tutto identico a quello che accade nelle granulazioni cellulari, p. e., delle cellule bianche o dei corpuscoli salivari: e che inoltre il movimento dei granuli pigmentari fu osservato da noi continuare per ore dentro i corpi, anche quando i filamenti si erano fatti immobili o se n'erano distaccati. Ci sembra adunque che questi filamenti mobili si potrebbero tutt'al più considerare come prolungamenti protoplasmatici; dei plasmodi pigmentati, aventi la significazione di flagelli e con questa interpretazione concorda il fatto che con i mezzi finora usati non si è riusciti a colorarli. E così si può ritenere che questi corpi pigmentati e flagellati rappresentino forse uno sviluppo ulteriore, ma non affatto frequente dei plasmodi malarici (1).

Fu già detto che i plasmodi malarici presentano talora un processo di scissione, pel quale si convertono in accumuli di corpicciuoli, nel mentre che il pigmento si raccoglie nella parte centrale. Questa scissione può accadere nei plasmodi pigmentati anche prima che i globuli rossi entro i quali si svilupparono siano stati da loro interamente distrutti, quando cioè intorno ai medesimi rimangono ancora contorni più o meno estesi della sostanza del globulo rosso colorata dalla emoglobina.

Nella memoria precedente mettemmo fuori la idea se cioè questo modo di scindersi non potesse rappresentare la moltiplicazione dei plasmodi malarici, e rivelarne il ciclo di vita dentro

(1) Vi sono organismi..... che in un periodo della loro vita sono amibe nell'altro flagellati (Emery, *Zoologia sistematica*, 1884).

l'umano organismo. E sebbene la scissione di questi plasmodi debba essere soggetto di studi ulteriori, pur nondimeno vi sono dei fatti che tenderebbero a confermare la nostra prima idea, come è ad esempio il seguente:

« C. P. di anni 19, calzolaio, proveniente da Porta Angelica, « soffre di febbri a tipo quotidiano da 5 giorni. Entrò nell'ospedale « la sera del 14 ottobre. La mattina del 15 alle ore 10 sopravenne « l'accesso. Ore 11 ant. temp. 40°, 1. nel sangue si trovano dentro « i globuli rossi numerosi corpicciuoli pigmentati, la maggior parte « in via di scissione, o già scissi completamente, e con pigmento « raccolto nel centro, mentre i corpicciuoli figli sono omogenei e « senza pigmento. Alcuni corpi completamente scissi in corpicciuoli « sono affatto liberi, e altri in via di disgregamento: scarsissimi i « globuli rossi con plasmodi semoventisi. Ore 4 pom. sudore, nel « sangue pressochè lo stesso reperto, soltanto mentre sembrano « diminuiti i plasmodi in scissione, sono più numerosi i globuli « rossi con plasmodi semoventisi. Solfato di chinino gr. 1. 50. « 16 ottobre mattina: apiressia, nel sangue non si vedono più « plasmodi pigmentati in via di scissione o scissi, invece si trova « un discreto numero di globuli rossi con plasmodi, alcuni immo- « bili, altri mobilissimi: solfato di chinino gr. 1. 50. 17 ottobre mat- « tina: apiressia, nel sangue scarsi globuli rossi con plasmodi im- « mobili.

In questo caso si è visto che nel sangue ai numerosi plasmodi pigmentati scindentesi o già scissi sono succeduti numerosi plasmodi iniziali dentro i globuli rossi. Or bene questa osservazione non confermerebbe l'idea che quella scissione rappresenti una maniera di moltiplicarsi di questi organismi? E a questa conclusione condurrebbe eziandio un reperto interessante che offrono i vasi sanguigni negli organi dei morti di febbre perniciosa, e sul quale ci fermeremo un poco.

Colorando con soluzione acquosa satura di vesuvina le sezioni degli organi iperemici, sopratutto del cervello dei morti di febbre perniciosa, si trovano i capillari distesi da i globuli rossi contenenti i plasmodi talora privi affatto di pigmento, e che si vedono od uniformemente colorati, o granulosi, o come risultanti di due sostanze

una cioè che si colora debolmente, l'altra intensamente e che apparisce a guisa di un granulo, di un anello, e di un semicerchio periferico. Ma oltre a questi plasmodi si trovano (vedi figura 31ª) nei capillari aggruppamenti di corpicciuoli intensamente colorati, i quali, come è facile persuadersi, prendono origine da una scissione dei plasmodi: si vedono infatti tutti gli stadi di questa scissione, la quale inizia dalla parte più intensamente colorata, e progredisce sempre più finchè si arriva alla formazione di quelli aggruppamenti di corpicciuoli, i quali si vedono poi allontanarsi l'uno dall'altro e come disgregarsi. I corpicciuoli figli risultanti dalla scissione sono rotondi, ovalari o piriformi e talora sono disposti in cerchio regolare intorno ad una parte poco colorata. Questo reperto nei vasi sanguigni mentre conferma il fatto della scissione dei plasmodi, dimostra che essa può verificarsi *anche nei plasmodi i quali non contengono granulazioni pigmentarie.*

Se i plasmodi finora descritti che si trovano nella infezione malarica dentro i globuli rossi e li distruggono convertendone l'emoglobina in melanina, sono veramente organismi parasitari, essi rientrano in quella classe di protozoi semplicissimi che *Haeckel* chiamò *Menere*. Che se nella patologia umana e degli animali superiori mancano esempi di malattie d'infezione prodotte da parassiti della categoria, a cui apparterrebbero questi trovati nel sangue dei malarici, se ne danno però nella fitopatologia (1).

È noto, dopo gli studi di *Woronin*, che la malattia di certe crocifere e specialmente di varie *Brassiceae* sono dovute alla *Plasmodiophora Brassicae*, che è un organismo il quale, sotto forma di piccola massa di plasma, penetra nelle radici delle piante, e proprio dentro le cellule, dove si converte in un *plasmodio* e si nutre a spese del contenuto cellulare: quindi la massa plasmatica ingrandita si scinde in corpicciuoli rappresentanti le spore, che proseguono la vita di rapina dei loro genitori. Koch (2) fin dal 1881 citò questo splendido esempio per mettere in guardia chi potrebbe cre-

(1) W. Zopf. *Die Pilzthiere und Schleimpilze*. Breslau, 1885.

(2) Koch. *Mittheilungen aus dem K. Gesundheitsamte — Erster Band*, Berlin 1881.

dere che tutte le malattie d'infezione siano prodotte da *schistomiceti*. Così pure molte malattie delle alghe sono dovute a parasiti di questa categoria. E per citarne qualche esempio, Zopf ha trovato che le cellule vegetative delle *Coleocetaceae* sono talora invase da un parasita che egli chiama *Aphelidium deformans* e le di cui spore penetrano nell'interno delle cellule, dove si convertono in amibe, le quali si nutrono a spese del plasma, del nuleo, e della clorofilla, che ammassata in zolle e *convertita in una sostanza bruna* si deposita nei vacuoli. Il parasita intanto ingranditosi si *scinde in una quantità di corpicciuoli, mentre il pigmento si raccoglie nella parte centrale.* Lo stesso è a dirsi di quel parasita amebiforme, detto da Zopf *Pseudospora aculeata*, il quale invade le cellule delle *Oedegoniaceae* convertendone la clorofilla in una massa bruna. Non insistiamo più con altri esempi, sicuri che questi valgono a dimostrare l'analogia che passa fra alcuni organismi produttori di malattie epidemiche delle piante e quelli che nella infezione malarica invadono e distruggono i globuli rossi. Difatti anche questi si presentano da principio come piccole particelle dotate di vivaci movimenti ameboidi, le quali ingrandiscono nutrendosi a spese del globulo rosso e sopratutto della emoglobina, che convertono in pigmento nero; e da ultimo mentre il pigmento si raccoglie nel centro si scindono in corpicciuoli, che, specialmente nei preparati colorati si mostrano identici ai plasmodi che si trovano dentro i globuli rossi. È probabile come già dicemmo che i corpi pigmentati e flagellati rappresentino al più uno sviluppo ulteriore e non affatto frequente di questi organismi.

Senonchè a ritenere questi plasmodi come patogeni dell'infezione malarica, mancherebbero ancora delle prove solenni, cioè da una parte quella delle loro colturee della riproduzione della malattia coi prodotti delle medesime; dall'altra parte quella della loro presenza nell'aria e nella terra soltanto di regioni malariche.

Però la prova delle colture e della riproduzione della malattia per mezzo dei loro prodotti può in taluni casi mancare anche quando si tratta di malattie causate da schizomiceti. Ad esempio chi ha veramente riprodotto il tifo addominale colle colture del bacillo specifico, chi ha coltivato il bacillo della lebbra, e lo spirillo della febbre ricorrente? Eppure generalmente non si dubita che questi singoli microrganismi morfologicamente caratteristici siano la causa della rispettiva infezione.

« Ad ogni modo anche in quest'anno abbiamo fatto parecchi « tentativi di coltura del sangue malarico estratto specialmente nel- « l'apiressia che precede la febbre, quando esso è certamente infet- « tivo. E tenendo conto dei risultati non molto confortanti delle « colture fatte nei due anni precedenti coi terreni ordinari (gelatina « di acqua di carne e peptono, siero di sangue di vitello coagulato, « estratto di carne e agar-agar, patate, ecc.), si prepararon anche « parecchi altri terreni, come siero di sangue umano coagulato, ca- « rico o no di emoglobina, siero di sangue di vitello e brodo di carne « (Loeffler), infuso di granturco e agar, infuso di fieno e agar, ge- « latina d'acqua di carne e peptono con zuccaro di latte o di canna « (0,5 0/0), estratto di carne, agar e glucosio o levulosio, infuso di « rape rosse e agar o gelatina, poltiglia di polenta, poltiglia di pa- « tate con estratto di carne e glucosio, terre malariche ripetuta- « mente sterilizzate nella stufa a vapor d'acqua.

« I sangui per mettere in coltura furono presi fra i migliori che « ci sono capitati, cioè fra i più carichi di numerosi plasmodi in mo- « vimento. Così fra Roma e Sezze furono scelti 15 casi, ed ogni col- « tura fu fatta collo stesso sangue in diversi dei terreni già menzio- « nati. Ma pur troppo non siamo stati in quest'anno più fortunati « che non lo fummo già negli anni precedenti. Difatti conserviamo « ancora parecchi esemplari dei diversi terreni di coltura, ove il « sangue introdottovi è rimasto del tutto sterile; il che viene a con- « fermare il risultato dell'osservazione la quale non trova nel san- « gue dei malarici, che pur riproduce la febbre, altro microrganismo « al di fuori dei plasmodi.

« Abbiamo anche messo in opera un altro metodo, che si avvi- « cina il più possibile alle condizioni che i plasmodi trovano nel san- « gue circolante. Cioè degli studi di G. Buchner, ch'ebbe la genti- « lezza di comunicarli ad uno di noi (Celli), è provato che se dopo « sterilizzata la pelle s'incide un vaso d'un animale vivo, e se ne rac- « coglie il sangue, appena spiccia dal naso, nel fondo d'una bottiglia « di vetro sterilizzata, e con questa bottiglia ben chiusa da un tam- « pone di ovatta pure sterilizzata si mette in una stufa alla tempe- « ratura costante di 37°, 37°, 5, e con un meccanismo semplicissimo « che il Buchner chiama *Schuettelapparat* (apparecchio a scosse) si « agita alternativamente parecchie volte al minuto, p. es. 8 o 10, « in modo che, come nel polmone in ogni atto respiratorio, così qui

« ad ogni scossa si rinnovi lo strato di sangue che sta a contatto « dell'ossigeno dell'aria rinchiusa nella bottiglia, il sangue allora per « parecchi giorni (9,10) si mantiene liquido in condizioni apparen- « temente normali, offre cioè ben conservati i globuli rossi. Secondo « questo metodo col sangue estratto da una vena del cubito d'un « uomo sano si riempì il fondo di 3 piccole bottiglie, delle quali una « rimase a testimonio, nelle altre due si versarono centg. 2 di san- « gue malarico. Quest'esperimento fu ripetuto per altre due volte, « ma sempre senza alcun resultato di moltiplicazione dei plasmodi, « ad onta che il sangue si conservasse nei primi 8 giorni affatto li- « bero di germi estranei e con globuli ben conservati.

« Si tentò allora un'altra prova. Cioè per tre volte si mise « nelle bottiglie sterilizzate e quindi nell'apparato a scosse a dirit- « tura il sangue malarico (50-60 gr.) estratto da una vena del cu- « bito d'un infermo da malaria. Or bene già dopo poche ore (5) i « plasmodi nel sangue in esperimento si trovarono a fresco immo- « bili (anulari) o in via di uscir fuori dai globuli rossi, e dopo il dis- « seccamento e la colorazione apparivano come corpicciuoli rotondi, « intensamente colorati; nel giorno seguente i plasmodi fuoriusciti « erano anche più retratti e granulosi, ma senza indizio di moltipli- « cazione.

« Dopo 2-3 giorni incominciarono alcuni globuli rossi a perdere « l'emoglobina, e i plasmodi non erano più facilmente riconoscibili « nei preparati a fresco, ma lo erano facilmente nei preparati colo- « rati, ove si vedevano o liberi o inclusi ancora nei globuli rossi, i « quali poi dopo 7-8 giorni erano quasi tutti disfatti, e neppure colla « colorazione si vedea più traccia dai plasmodi. »

Quest'ultimo esperimento noi lo crediamo di molto interesse, perchè mentre ci spiega il già descritto reperto del sangue nei morti di perniciosa, mette fuori dubbio il fatto che i plasmodi, cessata la vita, possano fuoriuscire dai globuli rossi ancora nelle apparenze inalterati. Il che evidentemente insieme colla vivacità dei loro movimenti depone contro l'ipotesi che possono essere un prodotto di degenerazione del globulo rosso.

Anche per riguardo all'altra prova definitiva per ritenere i nostri plasmodi come causa dell'infezione malarica, cioè alla presenza loro soltanto nella terra e nell'aria di regioni malariche è pur

da riflettere come dei vari microganismi patogeni già conosciuti finora ne sono stati certamente ritrovati ben pochi nel mondo esterno, cioè p. s. il pneumococco di Friedlaender e Frobenius dall'Emmerich, il bacillo dell'edema maligno dal Koch, il bacillo del cholera asiatico (su bordi d'uno stagno presso Calcutta) pure dal Koch. Senza dubbio questa del ritrovare germi specifici d'una data malattia nell'ambiente che ne circonda è un'impresa non facile, che diventa anche meno facile trattandosi di malaria quando le esperienze devono esser fatte preferibilmente nelle ore e nei luoghi più insalubri, perciò il più delle volte lungi dalle abitazioni, e quando tutto farebbe credere che i germi specifici nel sangue, ove trovano condizioni di vita molto diverse da quelle del suolo, piglino anche uno sviluppo ben differente.

« Nei mesi di luglio e agosto e nella regione pontina ci siamo « provati a risolvere la questione coll'aiuto del metodo insegnato « dal Koch per le analisi micologiche delle terre e dell'aria. Le « terre furon raccolte alla superficie e a diverse profondità fino « allo strato dell'acqua del sottosuolo entro provette sterilizzate. « Se ne mettevano poi piccolissime particelle in provette di gela- « tine agar-agar (non essendo la gelatina ordinaria facilmente ado- « perabile nell'estate e nei nostri climi), e se ne facevano colture « piatte. Per raccogliere poi i germi dell'aria, oltre ad alcuni ap- « parecchi del genere di quello di Hesse, adoperammo l'apparec- « chio di Emmerich (1) anche coll'idea di poter riuscire ad osser- « vare a fresco qualche cosa di caratteristico nel liquido di filtrazione « dell'aria, come pure trovammo molto comodo per esperimenti in « campagna un metodo suggerito dal Buchner, cioè dei piccoli tubi « di vetro strozzati nel mezzo, con uno strato di ovatta di vetro « fittamente accumulata per 1-2 cm. nella strozzatura, chiusi ai due « orifizi con tamponi di ovatta ordinaria, e così sterilizzati fino a « 200° entro provette. L'ovatta di vetro poi, finito l'esperimento, « si distribuiva in uno o più tubi di gelatina per farne colture piatte; « e per maggior sicurezza d'arrestare tutti i germi dell'aria, si ado- « perarono i tubi anche a 2 o a 3, l'uno dopo l'altro.

« Or dunque nel terreno e nell'aria oltre a parecchi microrga-

(1) *Archiv für Hygiene*, vol. 1.

« nismi che qui sarebbe inutile enumerare e descrivere, oltre al ba-
« cillo di Klebs e Tommasi-Crudeli, che talvolta ci si mostrò nei
« terreni quasi in coltura pura, trovammo dei prodotti morfologi-
« camente identici ai corpicciuoli micrococchiformi del sangue. Se
« tali erano veramente, e se ne sarebbero potuti derivare i plasmodi
« ce l'avrebbe potuto dire l'esperimento, che però non abbiamo vo-
« luto fare nell'uomo, nè potuto negli animali che si avevano a di-
« sposizione (una scimmia, una capra, alcuni conigli e porcellini
« d'India), perchè mostratisi già refrattari a ripetute e abbondanti
« inizioni di sangue in casi di perniciosa e in altri casi gravi anche
« preso nell'apiressia antecedente la febbre. ».

Questo argomento deve essere quindi ancora studiato meglio e sopratutto con metodi perfezionati ed atti al caso speciale. E trattandosi di cosa di tanto interesse agricolo e sociale, essendo che ne dipende la conoscenza delle condizioni di vita dei germi della malaria nel mondo esterno, e forse perciò il fondamento d'ogni bonifica razionale, noi proveremo a risolvere l'ardua questione nell'anno venturo, se, come ne siamo certi, non ci verrà meno l'aiuto del Ministero di agricoltura e del nostro maestro professore Tommasi-Crudeli, che ci hanno fornito molti dei mezzi necessari pei nostri studi, e ai quali rendiamo le più vive azioni di riconoscenza.

Volendo infine riassumere i risultati fondamentali e più costanti delle nostre ricerche sulla infezione malarica, si hanno le seguenti conclusioni:

1° Nel sangue degli individui colpiti dalla infezione malarica recente si ritrovano dentro i globuli rossi organismi parasitari costituiti da una particella di protoplasma, omogeneo, dotati di vivacissimo movimento ameboide, e distintamente colorabili. Per questi caratteri e perchè si ritrovano soltanto nella infezione malarica si possono chiamare *plasmodi* o *emoplasmodi malarici*.

2° Dentro questi emoplasmodi si trova spesso pigmento rossastro o bruno, il quale non è parte integrante dei medesimi, ma proviene dalla trasformazione in melanina della emoglobina che viene da loro sottratta ai globuli rossi invasi. La presenza del pigmento dentro gli emoplasmodi non è costante, e può mancare anche in casi d'infezione gravissima (febbre perniciosa). Secondo che

abbia luogo o no la produzione del pigmento si ha l'*infezione malarica con melanemia e senza melanemia.*

3° Gli emoplasmodi per un processo di scissione si convertono in accumoli di corpicciuoli, i quali, sebbene non abbiano movimenti ameboidi, pure nei preparati colorati si mostrano identici agli emoplasmodi senza pigmento contenuti dentro i globuli rossi. Questa scissione si verifica tanto nei plasmodi pigmentati, quanto in quelli non pigmentati (capillari cerebrali), ed è probabile rappresenti la loro maniera di moltiplicazione nell'organismo umano.

4° La infezione malarica è trasmissibile all'uomo mediante l'iniezione intravenosa di sangue malarico, e ciò è provato non soltanto dall'andamento clinico, ma eziandio dal ritrovarsi nel sangue dell'inoculato gli emoplasmodi, i quali, come d'ordinario, vanno gradatamente aumentando nel sangue dell'inoculato col progredire della infezione, e diminuiscono rapidamente, si fanno immobili e quindi scompaiono colla cura specifica, e col terminare della malattia.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

Fig. 1ª *a* 22ª. — *Cambiamenti di forma di un plasmodio contenuto entro un globulo rosso nello spazio di* 20 *minuti.*

Fig. 23ª *a* 27ª *e* 30ª. — *Altre forme che prendono i plasmodi con e senza pigmento.*

Fig. 28ª. — *Un plasmodio immobile che sta per uscire da un globulo rosso; il sangue fu preso dopo l'accesso e dopo la somministrazione del chinino.*

Fig. 29ª. — *Un plasmodio con granuli di emoglobina e di pigmento nero.*

Fig. 31ª. — *Capillare del cervello in un caso di perniciosa comatosa. Si vedono plasmodi non pigmentati in via di scissione o già scissi. Ingrandimento - Oc.* 3 - *Ob.* $^1/_{12}$ *Zeiss.*

Lit. Bruno e Salomone, Roma

N° 48. — Della malattia dei pomi di terra. *Dott. A. Cattaneo.*

N° 49. — Notizie e documenti sulle Scuole nerarie del Regno.

N° 50. — Sulla industria della estrazione llo zucchero dalle barbabietole e dal sorgo.

N° 51. — Malattia del castagno. — *Prof. Gibelli.*

N° 52. — Relazione della Commissione ıdicatrice del Concorso internazionale di minatrici a Pisa.

N° 53. — Relazione sui vini italiani alla posizione internazionale di Bordeaux, 1882 *Ing. P. Selletti.*

N° 54. — Commissione per la vaccinazione rbonchiosa.

N° 55. — Ortotteri agrari. — *Prof. A. Tarıoni-Tozzetti.*

N° 56. — Esperienze sulla diffusione nel rreno dei vapori di solfuro di carbonio. — *ott. F. Ravizza.*

N° 57. — Depositi governativi di macchine grarie.

N° 58. — Relazione sul servizio minerario el 1880.

N° 59. — Le inondazioni della regione veeta nel 1882 in rapporto al diboscamento ei monti e gli effetti delle briglie e delle rre, specialmente nella prov. di Sondrio.

N° 60. — L'inchiesta agraria in Inghilterra.

N° 61. — Concorso internazionale di aparecchi e macchine enologiche in Coneliano, 1881.

N° 62. — Relazione sul servizio ippico, 1882.

N° 63. — La fillossera in Italia nel 1882.

N° 64. — Sulla preservazione dell'uomo ei paesi di malaria. — *Prof. Corrado Tomnasi-Crudeli.*

N° 65. — Condizioni della coltivazione e el commercio del riso in Italia.

N° 66. — Relazione sul servizio minerario iel 1881.

N° 67. — La viticoltura e l'enologia presso Romani. — *Luigi Manzi.*

N° 68. — Le piccole industrie forestali in talia.

N° 69. — Atti del Consiglio di agricoltura, Sessione 1882.

N° 70. — Esperimenti culturali fatti nel 882 sul sorgo ambrato.

N° 71. — Atti della Commissione consulıiva per la fillossera, 1883.

N° 72. — Relazione sul servizio minerario nel 1882.

N° 73. — Relazioni tra alcuni elementi meteorici ed i prodotti della campagna in Italia negli anni 1875-79 e 1880-82. — *Dott. Ciro Ferrari.*

N° 74. — Sull'allevamento dei grossi coombi da carne. — *Antonio e Lorenzo Zanelli.*

N° 75. — Atti del Convegno dei produttori di vino.

N° 76. — Atti della Commissione consultiva per la pesca, Sessione 1884.

N° 77. — Della influenza dei boschi sulla malaria dominante nella regione marittima della provincia di Roma.

N° 78. — Atti della Commissione consultiva per la fillossera, 1883.

N° 79. — Relazione sul servizio ippico, 1883.

N° 80. — Atti del Consiglio di agricoltura, Sessione 1883.

N° 81. — Sulla preservazione dell'uomo nei paesi di malaria. — *Prof. C. Tommasi-Crudeli.*

N° 82. — Le Scuole pratiche di agricoltura in Italia — Parte I e II.

N° 83. — Scuole agrarie speciali.

N° 84. — Stazioni agrarie (*In corso di stampa*).

N° 85. — Relazione sul servizio minerario nel 1883 (*In corso di stampa*).

N° 86. — Atti della Commissione consultiva per la fillossera.

N° 87. — Concorso internazionale di apparecchi elevatori d'acqua a Cagliari. — *Pozzi Norton e Modenesi.*

N° 88. — L'igiene rurale degli antichi Romani. — *Luigi Manzi.*

N° 89. — Lavori della Stazione entomologica di Firenze 1879-82. — *Targioni-Tozzetti.*

N° 90. — L'industria della fecola.

N° 91. — Atti del primo Congresso ornitologico internazionale a Vienna.

N° 92. — Riassunto descrittivo della provincia del Friuli sotto l'aspetto naturale ed economico.

N° 93. — Consiglio di agricoltura — Sessione 1884.

N° 94. — Concorso internazionale di apparecchi e meccanismi per l'aratura a vapore. — Torino 1884.

N° 95. — Atti del Congresso fillosserico internazionale. — Torino, ottobre 1884.

N° 96. — Nuove ricerche sulla infezione malarica del prof. *Ettore Marchiafava* e del dott. *Angelo Celli.* X 7 1884

N° 97. — Relazione sul servizio ippico nel 1884.

N. 98. — Le piccole industrie forestali all'estero. — *V. Perona.*

N. 99. — Relazione sul servizio minerario nel 1884 (*In corso di stampa*).

N. 100. — Studio sulle endemie del cretinismo e del gozzo (*In corso di stampa*).

N. 101. — Coltivazione delle barbabietole da zucchero e relativa industria. — *B. R. Debarbieri* (*In corso di stampa*).

N. 102. — Sugli stabilimenti di piscicoltura visitati all'estero dal novembre 1884 all'aprile 1885. — D.r *E. Bettoli* e D.r *D. Vinciguerra.*

N. 103. — La fillossera in Italia nel 1884.

N. 104. — Consiglio di agricoltura — Sessione 1885.

Prezzo di ciascuno esemplare L. 1,20.